

国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04

[12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/444 A61P 1/04
/(C07K471/04, 209 : 00,
221 : 00)

[21] 申请号 02117637. X

1999年11月5日

[11] 公开号 CN 1453278A

10 [21] 申请号 02117637. X

[33] CN [31] 02117289.7

中国人民解放军军事医学科学院放射
研究所

北京市海淀区太平路 27 号放射
研究所

赵砚瑾 郭金华

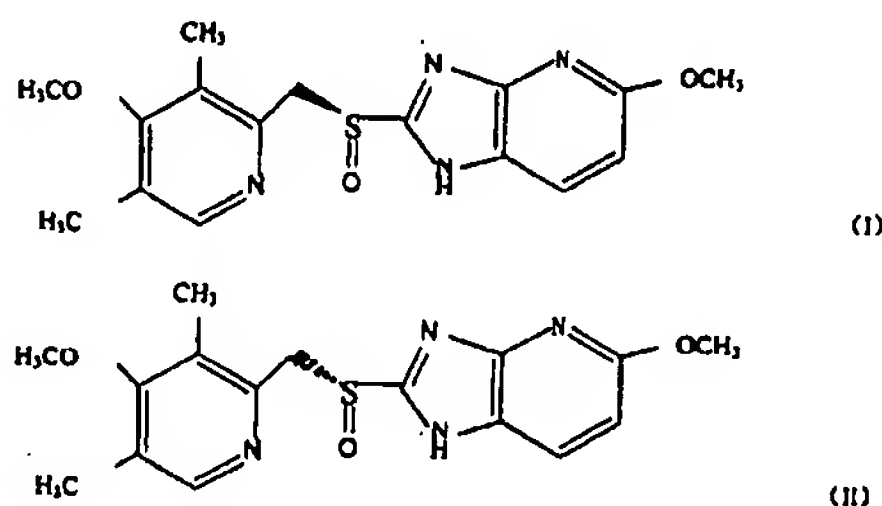
[74] 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

代理人 关 畅

权利要求书 2 页 说明书 6 页

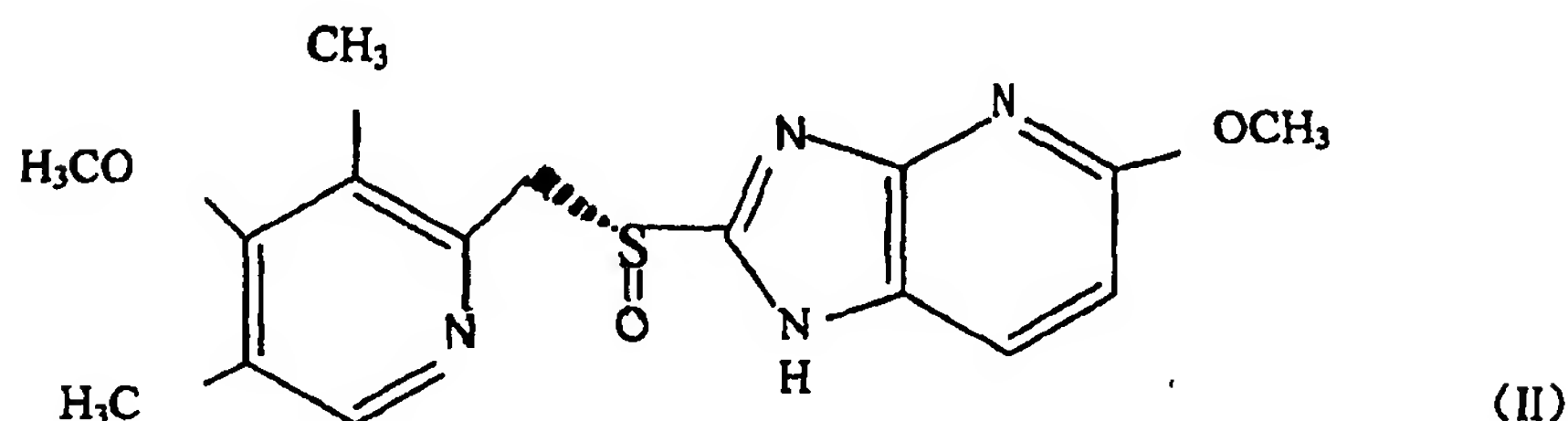
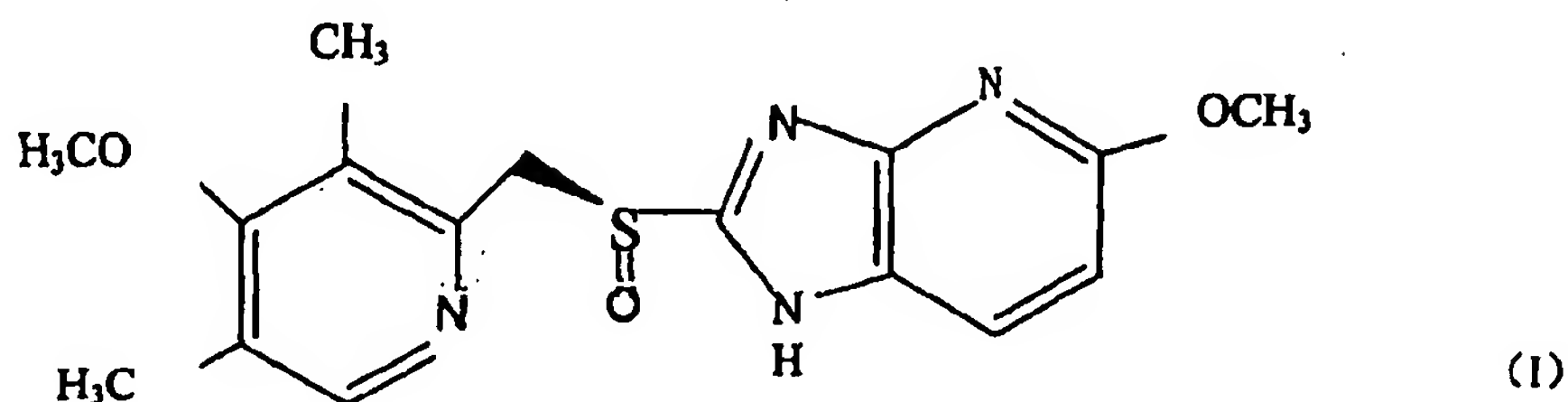
唑啉类化合物及其制备方法

唑啉类化合物及其制备方法
本发明提供了一种具有较强 H⁺/
的化合物。 本发明所提供的
消旋体式 (I) 化合物及其该化
物非消旋体式 (II) 化合物及其



ISSN 1008-4274

1、S-构型的非消旋体式(I)化合物及其该化合物的盐或 R-构型的非消旋体式(II)化合物及其该化合物的盐。



2、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于：所述式(I)化合物或式(II)化合物的盐为药学上可接受的无机碱盐。

3、根据权利要求2所述的化合物，其特征在于：所述无机碱盐为钠盐、钾盐、钙盐、锂盐、钡盐或镁盐。

4、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于：所述式(I)化合物或式(II)化合物的盐为药学上可接受的无机酸盐。

5、根据权利要求4所述的化合物，其特征在于：所述无机酸盐为盐酸盐、硫酸盐、氢卤酸盐、硝酸盐、或磷酸盐。

6、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于：所述式(I)化合物或式(II)化合物的盐为药学上可接受的有机酸盐。

7、根据权利要求6所述的化合物，其特征在于：所述有机酸盐为乙酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐或柠檬酸盐。

8、一种制备 5-甲氧基-2-[(S)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶的方法，是将 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲硫基)-5-甲

氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶与异丙氧基钛、异丙基苯过氧化物,在(-)-D-酒石酸二乙酯存在下反应得到目的产物。

9、一种制备 5-甲氧基-2-[(R)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶的方法,是以 CBHI-Silica 为手性载体, NaH_2PO_4 (pH4)/ CH_3CN (1:1) 为流动相分离消旋体 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶得到目的产物。

10、一种治疗胃酸分泌失调的药物,它的活性成分是权利要求 1 所述的 S-构型的非消旋体式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐或 R-构型的非消旋体式 (II) 化合物及其药学上可接受的盐。

一种拉唑类化合物及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及一种拉唑类化合物及其制备方法与应用。

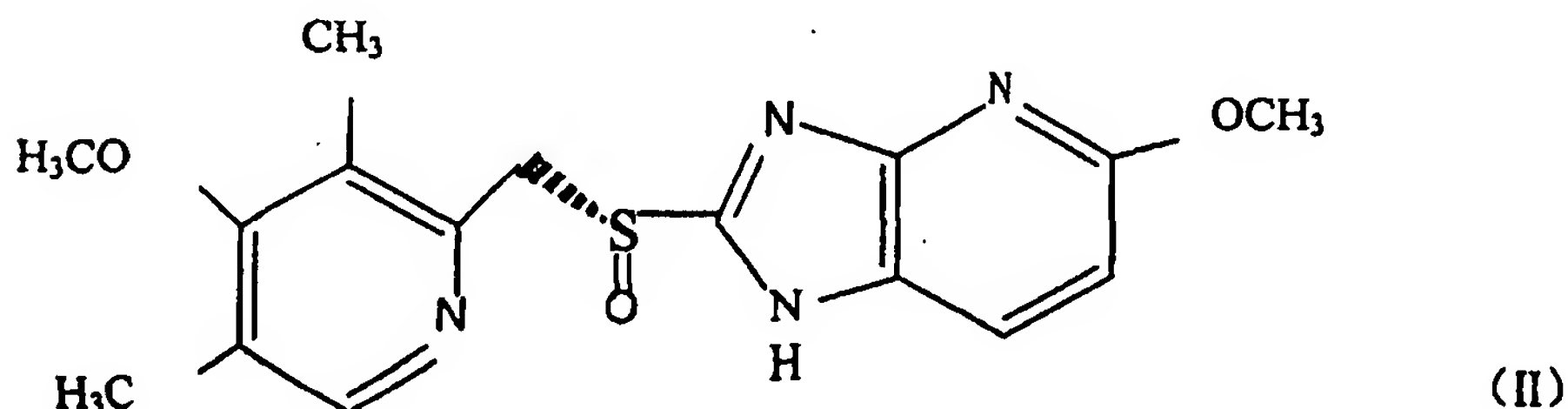
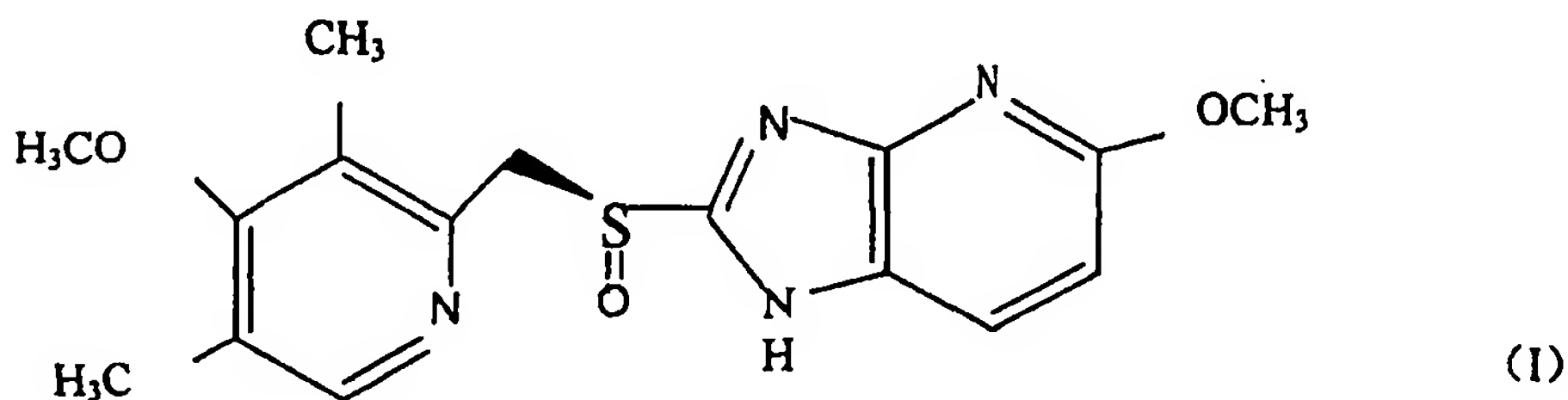
背景技术

H^+/K^+ -ATP 酶抑制剂,即质子泵抑制剂(PPI)是一类新型的抑制胃酸分泌的药物。 H^+/K^+ -ATP 酶(质子泵),位于壁细胞的管状囊泡和分泌管膜上,参与胃酸分泌的最后一个环节,抑制此酶的活性,可抑制各种因素引起的胃酸分泌,PPI 主要用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎和佐一氏综合症等与胃酸分泌失调有关的疾病。这类药物较组胺 H_2 -受体拮抗剂及其它抑制胃酸分泌的药物,具有明显的优越性,如选择性高、疗效好、副作用少,与抗生素配伍的复方制剂可消除幽门螺旋杆菌(胃溃疡致病菌)等。现已批准上市的质子泵抑制剂有奥美拉唑(1988 年上市)、兰索拉唑(1991 年上市)、泮妥拉唑(1994 年上市)以及雷贝拉唑(1997 年上市)。5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酸基]咪唑并[4,5-b]吡啶是一种能够抑制胃 H^+/K^+ -ATP 酶的消旋体化合物,与同类型的其它品种比较具有较显著的抑制 H^+/K^+ -ATP 酶的活性,对各种试验溃疡均有效,而且质量稳定。

发明内容

本发明的目的是提供一种具有较强 H^+/K^+ -ATP 酶抑制活性的化合物。

本发明所提供的化合物是 S-构型的非消旋体式(I)化合物及其该化合物的盐或 R-构型的非消旋体式(II)化合物及其该化合物的盐。



本发明化合物所形成的盐，其性质没有特殊限制，只有当它们作治疗用途时，应该是药学上可接受的。当用作治疗用途时，可与碱形成盐，例如，与碱金属，如钠、钾或锂形成的盐；与碱土金属如钡或钙成的盐；与其它金属，如镁或铝形成的盐；也可与有机碱形成盐，如与二环己基胺，胍或三乙胺形成的盐；还可与碱性氨基酸形成盐，如与赖氨酸或精氨酸形成的盐。同时，由于本发明化合物分子中含有碱性基团，因而可形成酸加成盐。这类酸加成盐的例子包括：与无机酸，尤其是氢卤酸（如氢氟酸、氢溴酸、氢碘酸、氢氯酸），硝酸，碳酸，硫酸或磷酸形成盐；与低级烷基磺酸，如甲磺酸，三氟甲磺酸或一磺酸形成盐；与芳基磺酸，如苯磺酸或对甲苯磺酸形成盐；与有机羧酸，如乙酸，富马酸，酒石酸，草酸，马来酸，苹果酸，琥珀酸或柠檬酸形成盐；与氨基酸，如谷氨酸或天冬氨酸形成盐。上述盐类可以通过公知的普通手段，用酸或碱来处理，转化成药学上可接受的盐。

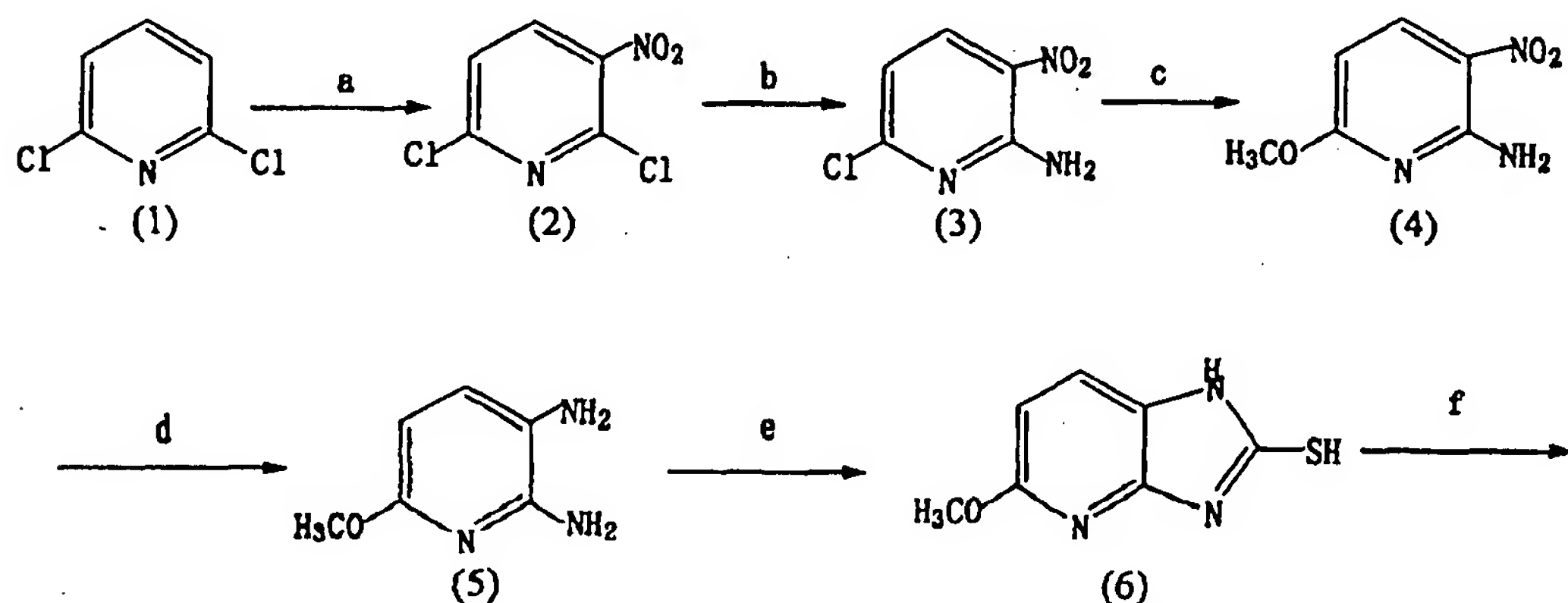
本发明的第二个目的是提供一种方便有效的生产本发明拉唑类化合物的方法。

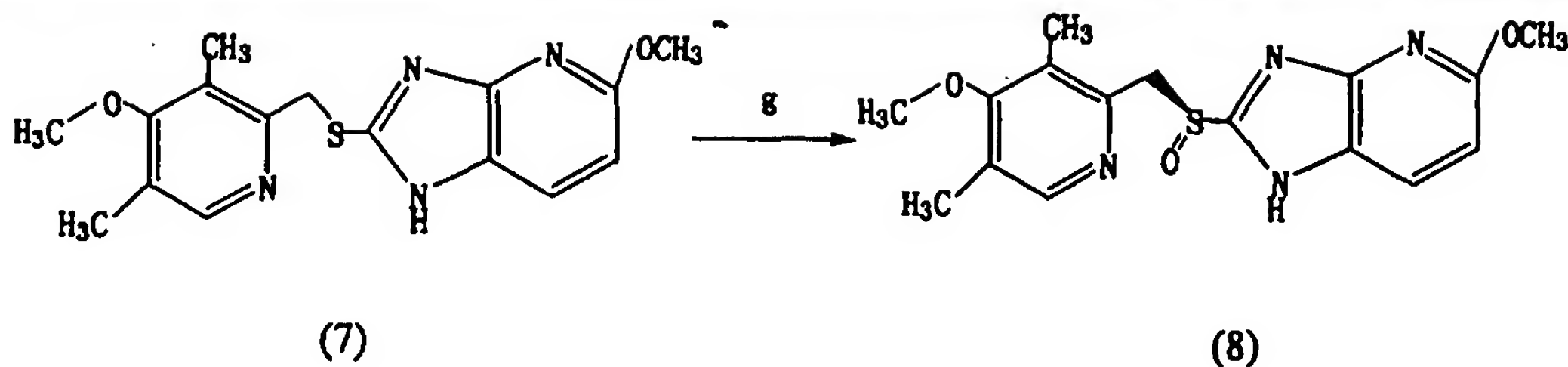
为实现这个目的，本发明采用以下技术方案：

一种制备 5-甲氧基-2-[(S)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶的方法，是将 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲硫基)-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶与异丙氧基钛、异丙基苯过氧化物，在(-)-D-酒石酸二乙酯存在下反应得到目的产物。

一种制备 5-甲氧基-2-[(R)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶的方法，是以细胞生物水解酶 I 固定化硅胶 (CBH I-Silica) 为手性载体， NaH_2PO_4 (pH4)/ CH_3CN (1:1) 为流动相分离消旋体 5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶得到目的产物。

在上述制备方法中，原料 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲硫基)-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶可以在市场上购买或按照下面的反应式进行合成：





在上述反应中, a: HNO_3 , H_2SO_4 ; b: NH_3 / $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; c: NaOCH_3 / THF ; d: H_2 / 兰尼镍 / THF ; e: 磺原酸钾 / $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; f: 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶鎓氯化物, NaOH / $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; g: 异丙氧基钛, 异丙基苯过氧化物, (-)-D-酒石酸二乙酯, DIEA。

本发明化合物为光学活性体, 能改善给药一致性, 并提高疗效。本发明化合物对 H^+ / K^+ ATP 酶、胃酸分泌有很好的抑制作用, 因而以其为活性成分的药物可用于预防或治疗消化系统疾病, 作为胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎和佐-艾氏综合症等与胃酸分泌失调有关的疾病。

需要的时候, 在上述药物中还可以含有一种或多种药学上可接受的载体。所述载体包括药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体、润滑剂等, 必要时还可以加入香味剂、甜味剂等。

本发明的药物可以制成片剂、粉剂、粒剂、胶囊、口服液及注射液等多种形式。上述各种剂型的药物均可以按照药学领域的常规方法制备。

上述药物的用量一般为每天 1-100mg/kg 体重。

下面结合具体实施例对本发明做进一步说明。

具体实施方式

实施例 1、制备 5-甲氧基-2-[(s)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶

1、制备 3-硝基-2,6-二氯吡啶

在 250ml 的三颈圆底烧瓶中, 加入发烟硫酸 30ml, 冰浴冷却下, 加入 2,6-二氯吡啶 10g, 控制温度在 40°C 左右。加毕, 冷至 5°C 后, 慢慢滴加浓硝酸/浓硫酸 (30:48) 混合溶液 20ml, 控制温度在 60°C 以下, 加料完毕, 室温搅拌 1 小时, 然后慢慢升温到 140°C 反应, 搅拌 5 小时, 薄层层析显示原料反应完毕。冷却过夜, 次日慢慢倒入粹冰中, 有大量的白色固体析出。静置 1 小时后, 过滤, 固体用水洗至中性后, 干燥得浅黄色固体, 用石油醚重结晶得白色固体 3-硝基-2,6-二氯吡啶 10g, 产率 76.7%, m.p. $61-62^\circ\text{C}$ 。

2、制备 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶

加入 3-硝基-2,6-二氯吡啶 20g, 搅拌, 固体迅速溶解。搅拌约 30 分钟后, 有固体析出, 室温继续搅拌 3 小时后, 静置过夜。次日过滤, 固体用乙醇洗涤 3 次, 用水洗 3 次, 烘干得固体。乙醇浓缩至适量体积后, 倒入 2 倍量体积的水中, 过滤, 处理同上, 合并共得黄色固体 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶 15.5g, 产率 86.1%, m. p. 196.5-197°C。

3、制备 2-氨基-3-硝基-6-甲氧基吡啶

在 1000ml 的三颈圆底烧瓶中, 加入四氢呋喃 450ml, 搅拌下加入 2-氨基-3-硝基-6-氯吡啶 82g, 分次加入甲醇钠, 放热并迅速的变成红色, 共加入甲醇钠 40g。加毕, 室温搅拌 0.5 小时后, 慢慢升温回流 3 小时。静置冷却, 过滤, 固体用四氢呋喃洗涤 3 次, 再水洗 3 次得红色固体。四氢呋喃溶液浓缩, 冷却后倒入水中又有固体析出, 过滤并水洗。共得固体 65.0g, 产率 81.5%, m. p. 213-6 °C。

4、制备 2,3-二氨基-6-甲氧基吡啶

2-氨基-3-硝基-6-甲氧基吡啶 100g, 四氢呋喃 1000ml, 兰尼镍 100g, 在 20 大气压下, 通氢至不吸氢为止, 冷却, 过滤, 浓缩得棕色油状物 80g。

5、制备 2-巯基-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

在 250ml 单颈圆底烧瓶中, 加入 2,3-二氨基-6-甲氧基吡啶 47.5g, 磺原酸钾 100g, 乙醇 600ml。在油浴 80-90°C 回流 3 小时后, 冷却静置过夜, 活性炭脱色, 加冰乙酸酸化至 PH3-4, 静置过滤, 冰水洗涤, 晾干得固体 38g, 产率 61.8%。m. p. 235-7°C。元素分析 $C_7H_6N_3OS$ 计算值: C 46.67% H 3.33% N 23.33% S 17.78%, 测定值: C 46.52% H 3.21% N 23.44% S 17.82%。

6、制备 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲硫基)-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶

在 1000ml 三颈圆底烧瓶中, 加入 2-巯基-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 26g, 乙醇 300ml, 水 30ml, 氢氧化钠 10.4g, 冰浴冷却至 10°C 以下, 加入 2-氯甲基-4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶鎓氯化物 32g, 30 分钟后, 补加氢氧化钠 2g, 乙醇 75ml, 继续搅拌 2 小时, 室温放置过夜, 加水稀释后, 加冰乙酸析出固体, 氯仿萃取, 有机层用碳酸钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得棕色油状物, 乙醇重结晶, 得白色固体 48 g, m. p. 156~8°C。MS (FAB) 330.9 (M+H)⁺ 元素分析 $C_{16}H_{18}N_4O_2S$ 计算值: C 58.38% H 5.45% N 16.97% S 9.7%, 测定值: C 58.32% H 5.36% N 16.88% S 9.81%。

7、制备 5-甲氧基-2-[(s)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶

在 1000ml 三颈圆底烧瓶中, 加入 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲硫基)

酒石酸二乙酯 1g, DIEA 2g, 氯仿 10ml, 反应 3 小时。混合物浓缩得剩余物经柱层析得产物 5-甲氧基-2-[(s)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶 3g, 产率 71.53%。m. p. 170-2°C。MS (FAB) 347.2 (M+H)⁺。元素分析 C₁₈H₁₈N₄O₃S 计算值: C 55.49% H 5.20% N 16.24% S 9.25%, 测定值: C 55.43% H 5.13% N 16.24% S 9.32%。证实所得化合物正确。

实施例 2、制备 5-甲氧基-2-[(R)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶

在 250ml 三颈圆底烧瓶中, 加入原料 2-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲硫基)-5-甲氧基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 1.0g, 氯仿 100ml, 冷却至 0°C 后, 加入间氯过氧苯甲酸 0.76g, 加毕, 搅拌反应 0.5 小时。碳酸氢钠水溶液洗涤, 干燥, 浓缩, 用乙酸乙酯重结晶得消旋体 0.8g, 产率 76.3%, m. p. 173-4°C。取上述消旋体适量, 制备色谱柱, 以 CHBI-Silica 为手性载体, 磷酸二氢钠 (PH=4)/乙腈 (1:1) 为流动相, 分离得到 5-甲氧基-2-[(R)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基甲基)亚硫酰基]咪唑并[4,5-b]吡啶 0.3g, 产率 37.5%, m. p. 173-4°C。元素分析 C₁₈H₁₈N₄O₃S 计算值: C 55.49% H 5.20% N 16.24% S 9.25%, 测定值: C 55.35 % H 5.13% N 16.24% S 9.32%。证实所得化合物正确。

实施例 3、本发明化合物对 H⁺/K⁺ATP 酶的抑制作用

以奥美拉唑和泰妥拉唑为对照, 分别加本发明式 (I) 化合物与式 (II) 化合物于蛋白质基质的含有 200-400ug H⁺/K⁺ATP 酶的溶液中, 其中 H⁺/K⁺ATP 酶从猪胃中提取, 本发明化合物溶于乙醇中, 将溶液加入反应系统中, 使试验化合物浓度为 1×10⁻³M。通过混合 MgCl₂ 和 KCl 与培养反应混合物, 然后加三磷酸腺苷, 并在 37°C 培养 15-30 分钟, 通过比色法测定释放无机磷酸根离子浓度, 来确定 H⁺/K⁺ATP 酶的活性。结果如表 1 所示, 从表中的数据可以看出, 本发明的式 (I) 化合物具有高于奥美拉唑和泰妥拉唑的对 H⁺/K⁺ATP 酶的抑制作用, 式 (II) 化合物对 H⁺/K⁺ATP 酶的抑制作用高于奥美拉唑而与泰妥拉唑相当。

表 1: 本发明化合物对 H⁺/K⁺ATP 酶的抑制效果 (1×10⁻³M)

实验化合物	抑制率 (%)
奥美拉唑	46
式 (I) 化合物	100
式 (II) 化合物	90
泰妥拉唑	95

雄性 Wistar 大鼠，重 150g，每组 8 只，大鼠禁食一晚，以奥美拉唑和泰妥拉唑为对照，本发明化合物悬浮在羟甲基纤维素钠中，大鼠结扎前 30 分钟灌服，剂量 80mg/kg，然后结扎大鼠幽门。6 小时后，收集胃液，采用 0.2N 氢氧化钠中和滴定，测定每只大鼠的总酸量。结果如表 2 所示，从表中的数据可以看出，本发明的化合物具有高于奥美拉唑对胃酸分泌的抑制作用，而与泰妥拉唑对胃酸分泌的抑制作用相当。

表 2：试验化合物对胃酸抑制效果

实验化合物	ED ₅₀ (mg/kg)
奥美拉唑	28.0
式(I)化合物	6.6
式(II)化合物	7.5
泰妥拉唑	7.0